《将患者报告结局纳入临床研究的伦理考量：PROs 伦理指南》解读

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0598

周慧[1]，林颖[1]，周国进[1]，唐可京[1]，元刚[1*]，姚弥[2,3*]

1. 中山大学附属第一医院，510080 广东省广州市
2. 北京大学第一医院 全科医学科，100034 北京市
3. 北京大学医学部全科医学学系，100191 北京市

摘要：患者报告结局（Patient-Reported Outcomes ，PROs）可以为医疗决策、卫生政策的制定提供证据，还可作为症状监测的参考指标，以便为个人提供及时的、个性化的医疗照护。随着 PROs 在临床研究中的广泛应用，一些与之相关的伦理问题受到广泛关注。PROs 伦理指南是基于专家共识、专门从伦理角度出发修订的，目的在于为临床研究中 PROs 内容的伦理考量提供重要参考依据。优化 PROs 临床研究的伦理问题能够提高 PROs 的数据质量，同时最大限度地减少受试者的风险、负担和伤害，保护受试者和研究人员的权益。

关键词：患者报告结局，伦理，指南，临床研究

Interpretation of “Ethical Considerations for the Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Research (The PRO Ethics Guidelines)”

Hui Zhou[1], Ying Lin[1], Guojin Zhou[1], Kejing Tang[1], Gang Yuan[1], Mi Yao[2,3*]

1. the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080
2. Department of General Practice, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China
3. Department of General Practice, Peking University Health Science Center, 100191, China

Abstract: Patient-reported outcomes (PROs) can provide strong evidence for medical decision making, health policy development, and also serve as a benchmark for monitoring symptoms when provide timely and personalized medical care to participants. With the widespread applications of PROs in clinical research, ethical issues have received deeply attention. This guideline was established to develop an international, consensus-based reference for clinical research that focuses on the ethical considerations of PROs. Addressing ethical issues in PROs can improve the quality of PROs data while minimizing the risk, burden, and harm to patients and protecting the rights of participants and investigators in clinical research.

Key words：Patient-Reported Outcomes，Ethics， Guidelines，Clinical Research

患者报告结局（Patient-Reported Outcomes，PROs）是指完全由患者本人报告的疾病症状、健康状况或健康相关的生活质量[1]。经过科学设计，严谨收集的 PROs 结果可作为临床决策、医疗成本效益分析、保险赔付的参考；也可作为指南撰写、卫生政策制定的依据[1, 2]，其在临床研究/实践中的重要性已被业内广泛认可[3]。

随着 PROs 成为临床研究的重要组成，有调查显示，研究方案中 PROs 的内容往往缺失，或是存在 PROs 结果不完整、不报告的情况[4]。PROs 背景和依据的缺失可能导致研究者不重视甚至是忽略这部分内容，整个研究团队缺乏规范培训的依据。因而当研究人员未能向患者阐明收集 PROs 的原理和理由时，患者不清楚为什么要完成相关的评估及评估的作用，最终导致不配合、不规范的问卷填写或数据缺失。低质量或不完整的 PROs 数据使得解释变得复杂，甚至结论与目标预期相反，这种情况下研究团队倾向于不展示 PROs 的结果，最终造成资源浪费[5]。如果 PROs 的设计、运用和数据管理不符合伦理，这使患者完成 PROs 评估的负担加重（例如增加来院随访、电话随访、电子设备端填写的次数），患者的意愿无法体现到研究过程中，因而保障患者权益和利益的伦理考量和审查显得尤为重要[6, 7]。

伦理问题的考量应基于既定的原则、理论和价值观，同时兼顾个人和社会的利益[6]。2018 年颁布的“规范临床试验方案内容-PRO 扩展指南”（下称“SPIRIT-PROs 指南”）[8, 9]专门就 PROs 进行规范化指导，但对 PROs 的伦理层面关注度有限。因此，有必要制定 PROs 的伦理指南共识来解决这一问题。“将患者报告结局纳入临床研究的伦理考量：PROs 伦理指南”（下称“PROs 伦理指南”）[5]建立的目的在于为伦理委员会从方案审查的立场提供指导，同时为研究人员在设计方案时规划清晰的伦理落脚点，从而保护受试者和研究者的权益。本文将对该指南进行解读，结合中国国情对 PRO 伦理考量问题进行探讨。呼吁中国研究者重视 PROs 在临床研究中的应用，并为读者提供 PROs 伦理角度的参考意见。

1、PROs 伦理指南建立的方法和流程

指南在遵循提高健康研究质量和透明度网络联盟共识[the Enhancing the Quality and Transparency of Health Research (EQUATOR) Network’s framework]的基础上通过国际化的德尔菲流程建立。PROs 伦理工作组由 11 位国际专家、患者和公众共同组成，他们负责监管本指南建立的全流程。

指南工作组通过检索与 PROs 伦理相关的文献完成系统回顾分析，结合 2018 年颁布的 SPIRIT-PROs 指南[8]相关条目内容遴选出 23 条推荐进入第 1 轮国际德尔菲流程（96 位参会者）。在经历第 2 轮德尔菲流程（85 位参与者）和最终的国际咨询会（25 位参与者）后，确定了 14 个条目，这些条目组成 PROs 伦理指南的内容。指南还列出了推荐条目对应的解释说明，以便读者更好理解和把握指南精神。本文将其总结在表格 1 中，并在文章主题部分将这些推荐进一步细化说明，罗列相关支持证据。

2、指南内容解读

（一）引言部分：背景与基本原理

指南强调，在审查背景与基本原理部分时，要关注研究方案是否明确 PROs

具体用来评估什么内容，其原理、目标和定义是否清晰。许多证据表明[4, 10, 11]，纳入 PROs 的试验并未明确具体研究问题，要达到什么评估目的，也没有说明这样做的理由和依据。明确定义的 PROs 能够帮助研究者在知情同意过程中向受试者解释获取 PROs 数据的原因。这有助于建立受试者对评估的信任感，还能促使他们更好的配合完成评估内容，尤其是填写一些私人的、敏感的信息[8]。除此之外，还需要进一步审查 PROs 评估的概念、方法、时间点和分析方法的选择是否科学[12]。随意的 PROs 设计会影响数据报告的质量，如果最终数据无法使用，一方面增加了受试者不必要的负担，另一方面也可能损害其权益。

（二）方法部分

(1) 关于受试者、干预和结果的推荐

PROs 是由患者本人直接报告的一系列结果，因此在对患者存在阅读和理解能力上的要求。指南提出即便是这样显而易见的要求，也需要充分解释排除其他亚组的理由，以确保公正的原则。方法部分重要的是需明确选择哪种评估工具。如果可能的话，应在目标人群中去验证 PROs 工具[13]。撰写者和伦理审查员应仔细考虑使用的问卷数量、问题的可接受度以及参与者负担[14]。理论上，PROs 方法应根据现有的量表使用指导来运用，以提高数据的质量并确保标准化评分[8, 15]。当考虑将一种 PROs 运用在新的人群时，应该获得关于问题的适用性和适宜性的有代表性的患者意见，以确定这些问题是否与目标人群相关[15]。例如欧洲生活质量 5 维量表（European Quality of Life-5 Dimensions，EQ-5D）由许多核心问卷组成，应明确该研究条件下是否需要评估所有的症状。例如，在研究呼吸系统疾病时，也许关注呼吸道相关症状的问卷就可以满足研究目标。

确定选择的评估工具后，评估的时间点和流程也是需要重点关注的内容。只有当 PROs 数据的潜在价值大于风险和负担时，才有理由让受试者参与到这些 PROs 研究中。同时需认真考量样本量大小，样本量太小可能产生不确定的结果甚至是无价值的数据；样本量过大则使更多的受试者面临不必要的风险和负担，增加无意义的成本。SPIRIT-PROs 指南扩展的条目 14 就提出，如果 PROs 做为一项研究的主要结局，则应该提供一个预先估计的样本量计算。如果 PROs 是次要结局，那么样本量应满足检验 PROs 作为主要假设的效力。PROs 作为探索性终点则不需这样做。

(2) 关于数据收集，管理和分析的推荐

指南提出，研究者应了解 PROs 数据的收集方式和地点，并在知情过程告知潜在的受试者。理论上，由受试者去选择完成方式会更加适宜，有利于提高 PROs 评估的应答率[16, 17]。当 PROs 数据收集到令人担忧的结果（比如抑郁、有自残或自杀风险）时可用于提示研究者需要做出进一步的关注或干预[18]。对 PROs 警报作出回应（特别指出是需要及时回应的心理困扰或身体症状）可以保障受试者的安全和权益，这是伦理的重要体现。具体到方案可体现为：阐明研究期间是否、为何以及由谁监测 PROs 数据，并将与谁共享这些信息（明确研究数据是否会共享给研究团队或输入电子病历）[18]。指南特别提出，所有参与 PROs 预警管理的研究人员都应接受适当的培训，在方案中给受试者提供其他支持途径（如提供 24 小时求助热线）也是需要被考量内容之一[19]。PROs 数据收集方案设计应尽可能去包含多样化的人群。这就要求 PROs 收集计划能够应对可能出现的各种阻力。例如在农村地区或经济水平欠发达地区获取网络和电子设备不足的问题。一项在

50 个癌症中心对接受化疗成年人进行的临床试验中[20]，方案提供有互联网和无互联网（电话）两种选项来远程完成 PROs，其中有 35%的受试者选择了电话（无互联网），这说明，如果没有其他替代形式，可能会有超过三分之一的弱势人群不被纳入。

PROs 评估流程的设计应当考虑填写负担的问题。受试者的填写负担可以从 PROs 评估的频率、时间，以及受试者的认知水平、疾病严重程度、治疗毒性和读写能力等方面考量[12]。研究者还应考察 PROs 是否包含重复的内容和/或特别敏感的问题。问卷的长度、数量和研究终点，以及研究团队的负担、传达方式和评估计划是否合理也很重要。伦理委员会不应在没有强有力的伦理理由的情况下否决 PROs 收集计划，特别是当研究人员在 PROs 选择过程中纳入了有代表性的目标患者群体来证明完成负担是可接受的。当然选择简短的问卷是减少负担，保障数据报告完整性的有效措施之一。但是指南提出一个重要的观点：如果受试者充分了解 PROs 数据收集的价值和数据将如何被使用，他们可能愿意完成冗长的问卷[21]。就这一点来说，研究目标人群的意见比较可靠。这与指南推荐条目 12 的内容有一定的相通性，即在研究设计阶段，最好有患者和/或公众参与，这是符合伦理观念的。患者参与可以为他们的生活经验提供宝贵见解，并有助于确保研究符合他们的需要和被他们认可，公众参与可以从社会角度给出更广泛的见解[22, 23]。

在数据管理方面，指南推荐条目 11 还谈到应当保护行为能力不足的受试者（如年幼的儿童和认知受损的成人）在临床研究中的利益。这类人群的 PROs 研究同样需要定义明确，原理清晰，并且他们不应被毫无道理地排除在任何相关研究之外。研究方案要考虑到这类人群可能出现代理报告（由患者以外的代理人将自己设想成患者完成的报告）的需求，研究人员要明确其适用情况。指南特别指出研究者要认识到缺乏或丧失同意参与研究能力并不总是等同于无法自主完成 PROs（在有或没有帮助的情况下），应具体说明对这类受试者的适当支持。之后指南还提到 PROs 数据缺失的问题。数据缺失通常是由方法、运营、管理和患者相关问题等综合因素造成[24]。方案应叙述采用何种措施将数据丢失最小化。PROs 数据缺失使解释复杂化，得出无效结论，最终导致 PROs 结果不予披露[4, 25, 26]。虽然不是所有的PROs数据缺失都可以避免，但有各种策略可以减少这种问题[16]。指南总结出以下建议[16, 27]：1）使用适合解决 PROs 研究问题的最小数量的问卷，2）建立标准化和文件化的 PROs 管理程序，3）在研究中通过提供最新进展或奖励机制来教育和吸引受试者，4）采用切实的质量保证措施（如监测完成率，提醒即将进行或错过的评估），5）在每个中心指定专人负责 PROs 评估，6）培训研究团队人员以及提供其他管理模式（提醒、通知和随访电话可以有效减少数据丢失）。

（三）传播

公开 PROs 研究成果有重要的现实意义。指南注意到 PROs 数据通常被主流或专业领域的出版物忽略[4]。PROs 数据报告的缺失可能会使得临床结果的解释不充分，阻碍 PROs 研究成果转化为临床实践，从而导致药物、治疗手段失去惠及患者的机会甚至是在医疗日常中继续不正确的做法[28]。没有披露 PROs 的研究成果是对受试者时间、精力和研究贡献的不尊重。以通俗易懂的语言给患者、受试者和公众分享 PROs 研究结果的主要内容，并在共同决定治疗方案时给予患者权力，将会提高患者的自主权[29]。因而指南建议将 PROs 研究结果在研究的主报告中披露，或在次要出版文件中进行报告，并提供 PROs 数据详细说明[30]。

3、总结与讨论

PRO 伦理指南提供了基于国际共识推荐下，在设计和审查 PROs 临床研究时需要考虑的伦理问题，同时强调了进行健全、科学伦理设计的必要性。临床研究都需经过伦理审查，这是普遍共识。伦理审查的侧重点在于确保受试者的利益和权益不受侵害。以往伦理审查会将目光放在抽血和检查等侵入性操作，随访的补贴、赔付标准是否符合市场规律等问题[8]。PROs 虽然规避了这些传统的问题（对受试者躯体上的伤害、侵入性的检查或是需来院才能完成随访），但却忽略了完成 PROs 评估的本身就会对病人带去负担。越来越多的 PROs 采用电子化的收集方式，尤其是使用第三方平台委托完成数据收集时，需要特别注意个人身份信息泄露的问题。我国于近期颁布的《中华人民共和国个人信息保护法》就强调了在互联网大数据的时代下对个人信息的重视和保护。针对这一风险，已有部分申办方在除原本方案的知情同意外，会针对个人信息可能被收集这一问题进行单独的知情同意过程。

随意使用 PROs 导致最终结果难以解释，甚至不与披露，这种不科学的做法不仅导致资源浪费，其本身就是一种不伦理的体现[37]。由于 PROs 主观性较强的特点，在选定其成为结局指标之时就需要将自身统一性、组间统一性充分考量，一旦出现原始数据笔误修改等问题，解释将变得更加困难。指南特别强调出对于为什么收集 PROs 和使用 PROs 的依据和使用 PROs 具体想评估什么问题必须非常明确。对于以上市为目的的临床试验，当监察或核查出现质疑时，研究者必须给出充分且合理的理由，因而应当十分谨慎地考量选用什么评估工具、如何设计和实施、培训研究人员和指导患者科学填写，这些措施都将有助于提高 PROs 的数据质量。不难看出，指南所确定的一些伦理问题并不是 PROs 所独有的，可能更广泛地适用于 PROs 研究本身，但它们在 PROs 的背景下提出了伦理角度的特别挑战，这也是本指南的特点所在。

指南的目的不是规划伦理学研究应该做什么，也不是规定对其提出问题的正确回应是什么。相反，指南旨在强调研究小组和伦理委员会应该将受试者、患者和公众的意见都予以纳入并进行综合性的考量。PROs 伦理指南提出的指导性伦理问题并非是新的伦理思想，而是以 PROs 研究人员可以理解和对 PROs 研究审查者有用的方式将其描述出来。指南为 PROs 研究人员提供了一个参考列表，方便其在提交伦理申请前明确如何处理可能面临的质疑。指南也为伦理委员会提供了一个工具，可对提交的研究进行记录，并在伦理会议上详细讨论相关要点。笔者也注意到，指南的系统性文献回顾部分只纳入了 2020 年 3 月前的文献，伴随更多研究披露，不排除会有新的问题出现，中国的研究者也需要以动态的观点去审视。还要注意到某些条目可能不适用于所有类型的试验，需要研究人员具体问题具体分析，而不能以一概全，刻板遵守。

表 1.适用于研究人员和伦理委员会的 PROs 研究伦理考量条目

条	具体描述	如何理解每个条目的提示/反馈理由

目		
引言:背景与基本原理		
1	PROs 具体研究问题是否明确？进行 PROs 评估的理由和原理是什么？	这对于高质量的研究是必要的，也是符合伦理的前提。和受试者沟通评估 PROs 的合理性是对受试者的一种保护
2	关于 PROs 评估的目标或假设定义的有多清楚？	这对于高质量的研究是必要的，也是符合伦理的前提。不科学的评估会降低受试者的意愿和主动性
方法：受试者、干预、结果		
3	是否有针对参与 PROs 评估的受试者明确出要求（例如对其语言、读写能力的要求），并且对这些标准有清楚的解释？	稳妥的入选标准有利于保障科学性，合理且平等的入选标准有利于公平
4	指定了哪些 PROs 概念/领域（例如，与健康有相关的总体生活质量，核心域，具体症状）和评估工具？如何明确和合理解释 PROs 分析的衡量标准（例如从基线的变化，最终值，事件发生时间）、主要时间点和相关的时间范围。	确保 PROs 的评估覆盖研究目标，这是 PROs 研究符合伦理的前提。不科学的评估会降低受试者的意愿和主动性。
5	PROs 评估的时间表是什么情况？PROs 评估的内容和频率的相关信息是否有较好的体现在宣传册中？	清晰的流程有益于科学性。和受试者有效地沟通该内容使得其自主权得到保护。
6	当 PROs 做为主要研究终点时，样本量的确定依据是什么？	这对于高质量的研究是必要的，也是符合伦理的前提。
方法：数据收集，管理和分析		
7	提供了哪些关于数据收集计划的细节？包括允许的 PROs 管理模式（例如，纸质、电话、电子、其他）和地点（例如，诊所、家庭、其他）？	这对于高质量的研究是必要的，也是符合伦理的前提。提供选择以保护受试者的自主性和促进包容性。
8	在研究期间将怎样对有关反应的 PROs 数据进行监察（如果有），并且如何告知临床护理有关该受试者的个人情况？	监察和反馈可能存在的危害这一机制对促进“不伤害”原则有利，并且可以保护受试者本人。明确监察和反馈的内容促进受试者的自主性
9	如何最大限度地减少和解决完成 PROs 的障碍（例如管理模式、语言、文化需求、可接受性）以促进受试者的包容性？	提高包容性和受试者的自主性
10	如何描述和处理受试者的可接受性和负担？	有助于促进自主性和减少伤害的风险。提高研究质量 ，是符合伦理的前提。
11	在受试者没有能力或无法自己报告 PROs 数据的背景下，要明确 PROs 评估问卷将会被如何完成和管理（例如代理报告）	促进受试者获益和自主性。提供了其他渠道无法获得的以病人为中心的信息。
12	患者陪人和/或公众成员的意见是如何被纳入 PROs 研究设计的？如果没有征求或采纳意见，如何解释合理性？	可以提高研究的质量，是符合伦理的前提条件。纳入代表目标人群的病人可促进包容性、多样性和公平性。
13	引入了哪些机制来减少 PROs 数据的缺	是高质量研究是必需的，也是符合伦理的前

	失？如何向受试者解释这些措施（例如，应用程序中的提醒/通知或电话随访）？	提。低质量科学性会降低受试者的意愿和自主性。
传播		
14	为公开 PROs 的研究结果，提出了哪些宣传计划（例如为研究参与者和公众提供的出版物和语言通俗易懂的摘要）？	传播会促进获益和保护志愿者的自主权

参考文献

[1] Calvert M, Kyte D, Price G, et al. Maximising the impact of patient reported outcome assessment for patients and society[J]. BMJ, 2019,364:k5267.

[2] Basch E, Deal A M, Dueck A C, et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment[J]. JAMA, 2017,318(2):197-198.

[3] 隆莉芝，袁玲. 患者报告结局的应用近况及思考[J]. 中国全科医学, 2020,23(32):4120-4127.

[4] Kyte D, Retzer A, Ahmed K, et al. Systematic Evaluation of Patient-Reported Outcome Protocol Content and Reporting in Cancer Trials[J]. J Natl Cancer Inst, 2019,111(11):1170-1178.

[5] Zhou H, Yao M, Gu X, et al. Application of Patient-Reported Outcome Measurements in Clinical Trials in China[J]. JAMA Netw Open, 2022,5(5):e2211644.

[6] Cruz R S, Mercieca-Bebber R, Aiyegbusi O L, et al. The need for ethical guidance for the use of patient-reported outcomes in research and clinical practice[J]. Nat Med, 2021,27(4):572-573.

[7] 李会娟，苑杰，武阳丰. 研究者发起的临床研究中常见伦理问题及监管考量[J]. 医学与哲学, 2022,43(07):6-10.

[8] Calvert M, Kyte D, Mercieca-Bebber R, et al. Guidelines for Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols: The SPIRIT-PRO Extension[J]. JAMA, 2018,319(5):483-494.

[9] 周慧，姚弥，陈杰，等. 《临床试验方案纳入患者报告结局的指南-扩展声明》解读[J]. 中国新药杂志, 2021,30(14):1296-1301.

[10] Mercieca-Bebber R, Friedlander M, Kok P S, et al. The patient-reported outcome content of international ovarian cancer randomised controlled trial protocols[J]. Qual Life Res, 2016,25(10):2457-2465.

[11] 李文姣，程侣，王晗，等. 基于CiteSpace Ⅴ软件的患者报告结局文献计量学分析[J]. 中国全科医学, 2020,23(32):4128-4134.

[12] Silver Spring M U F A. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims[R]., 2009.

[13] 陈千吉，陈红，张英，等. 患者报告结局测量工具选择路径：以中国腰痛患者日常生活活动能力量表的选择为例[J]. 中国全科医学, 2021,24(36):4648-4652.

[14] 陈泽，陈珏璇，段玉婷，等. 随机对照试验中的患者报告结局：CONSORT PRO扩展版[J]. 中国循证医学杂志, 2021,21(03):347-354.

[15] Emanuel E J, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical?[J]. JAMA, 2000,283(20):2701-2711.

[16] Mercieca-Bebber R, Palmer M J, Brundage M, et al. Design, implementation and reporting strategies to reduce the instance and impact of missing patient-reported outcome (PRO) data: a systematic review[J]. BMJ Open, 2016,6(6):e10938.

[17] Rutherford C, Costa D, Mercieca-Bebber R, et al. Mode of administration does not cause bias in

patient-reported outcome results: a meta-analysis.[J]. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation, 2016,25(3).
[18] Kyte D, Draper H, Calvert M. Patient-reported outcome alerts: ethical and logistical considerations in clinical trials[J]. JAMA, 2013,310(12):1229-1230.
[19] Mercieca-Bebber R, Calvert M, Kyte D, et al. The administration of patient-reported outcome questionnaires in cancer trials: Interviews with trial coordinators regarding their roles, experiences, challenges and training[J]. Contemp Clin Trials Commun, 2018,9:23-32.
[20] Basch E, Stover A M, Schrag D, et al. Clinical Utility and User Perceptions of a Digital System for Electronic Patient-Reported Symptom Monitoring During Routine Cancer Care: Findings From the PRO-TECT Trial[J]. JCO Clin Cancer Inform, 2020,4:947-957.
[21] Shepshelovich D, Mcdonald K, Spreafico A, et al. Feasibility Assessment of Using the Complete Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) Item Library[J]. Oncologist, 2019,24(4):e146-e148.
[22] Wilson P, Mathie E, Keenan J, et al. ReseArch with Patient and Public invOlvement: a RealisT evaluation - the RAPPORT study[M]. Southampton (UK):NIHR Journals Library, 2015.
[23] Roger W. Patient led PROMs must take centre stage in cancer research[J]. Research Involvement and Engagement, 2018,4(Issue 5).
[24] Hirman J, Flyer P. Missing data in clinical trials[J]. N Engl J Med, 2012,367(26):2557, 2557-2558.
[25] Lewis H J. Missing data in clinical trials[J]. N Engl J Med, 2012,367(26):2557, 2557-2558.
[26] Retzer A, Calvert M, Ahmed K, et al. International perspectives on suboptimal patient-reported outcome trial design and reporting in cancer clinical trials: A qualitative study[J]. Cancer Med, 2021,10(16):5475-5487.
[27] Calvert M, King M, Mercieca-Bebber R, et al. SPIRIT-PRO Extension explanation and elaboration: guidelines for inclusion of patient-reported outcomes in protocols of clinical trials[J]. BMJ Open, 2021,11(6):e45105.
[28] Retzer A, Calvert M, Ahmed K, et al. International perspectives on suboptimal patient-reported outcome trial design and reporting in cancer clinical trials: A qualitative study[J]. Cancer Med, 2021,10(16):5475-5487.
[29] Brundage M, Leis A, Bezjak A, et al. Cancer patients' preferences for communicating clinical trial quality of life information: a qualitative study[J]. Qual Life Res, 2003,12(4):395-404.
[30] Bottomley A, Efficace F, Thomas R, et al. Health-related quality of life in non-small-cell lung cancer: methodologic issues in randomized controlled trials[J]. J Clin Oncol, 2003,21(15):2982-2992.
[31] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令（第 11 号）涉及人的生物医学研究伦理审查办法-2017 年第 27 号国务院公报. http://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5227817.htm